

Министерство образования и науки РФ

ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

УДК 547.794.3

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по науке
_____ Кружаев В.В.
«__» _____ 2013

ОТЧЕТ

О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

В рамках выполнения п.1.2.2.3 Плана реализации мероприятий Программы развития
УрФУ на 2013 год

ПО ТЕМЕ:
РЕАКЦИИ 1,2,3-ТИАДИАЗОЛОВ С АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ
ГРУППАМИ

(Заключительный)

Зав.кафедрой

(подпись, дата)

В.А.Бакулев

Научный руководитель

(подпись, дата)

Ю.Ю. Моржерин

Исполнитель

(подпись, дата)

Т.А. Калинина

Екатеринбург 2013

Реферат

1. ФИО автора (ов): Калинина Татьяна Андреевна (Kalinina Tatiana Andreevna).
2. Аннотация: одно из наиболее перспективных направлений в развитии химии гетероциклических соединений представляет собой синтез и изучение химических свойств и биологической активности моно- и бициклических систем на основе 1,2,3-тиадиазолов. Целью работы являлось разработка методов синтеза 1,2,3-тиадиазолов, содержащих функциональные группы, способные вызвать перегруппировку, трансформации и циклизацию в другие гетероциклы. Такими фрагментами являются азотсодержащие группы в 4 и 5 положении цикла. Изучение перегруппировок и трансформаций синтезированных 1,2,3-тиадиазолов. Синтез на основе метода перегруппировок и трансформаций широкого ряда производных 1,2,3-тиадиазола, 1,2,3-триазолола и ансамблей гетероциклов.

One of the most interesting research direction in heterocyclic chemistry is the synthesis and study of the chemical properties and biological activity of mono- and bicyclic systems based on 1,2,3- thiadiazoles. The purpose of the project was development of methods for the synthesis of 1,2,3- thiadiazoles containing functional groups which may cause rearrangement and cyclization to transform other heterocycles . It may be fragments containing nitrogen groups in 4 and 5 position of thiadiazole's cycle. The study of the rearrangements and transformations of the synthesized 1,2,3- thiadiazoles . Synthesis based on the transformation method and the rearrangement of a wide range of 1,2,3- thiadiazole derivatives, 1,2,3- triazolola, heterocycle ensembles.

3. Ключевые слова: 1,2,3-тиадиазолы, гидразоны, пиразол, гетероциклы, трансформации, перегруппировки, ансамбли гетероциклов.

1,2,3-thiadiazoles, hydrazones, pyrazole, heterocycles, transformation rearrangement

4. Тема отчета: синтез и свойства азотсодержащих 1,2,3-тиадиазолов.

Synthesis and properties of nitrogen-containing 1,2,3-thiadiazoles

Содержание

Обозначения и сокращения	4
Введение	5
1. Получение триазолотиадиазиновых циклов	7
2. Получение триазолотиадиазепиновых циклов	8
3. Получение ансамблей гетероциклов	11
3.1. Синтез 2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)-1,3,4-тиадиазолов	11
3.2. Синтез 2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)-1,3,4- оксадиазолов	12
3.3. Синтез 5-пиразол-1-ил-1,2,3-тиадиазолов	14
4 Синтез и исследование цис-транс изомерии 5-(4-метоксибензоил)-6-(4-метоксифенил)-6,7-дигидро-5Н-[1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазина	16
Заключение.....	19
Список литературы	20

Обозначения и сокращения

м.д. – миллионные доли

ТСХ – тонкослойная хроматография

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

SAR – systemic acquired resistance (СПУ)

СПУ – системная приобретенная устойчивость

Введение

Потери урожая от болезней растений во всем мире имеют тенденцию к увеличению по многим культурам. Традиционными методами борьбы является использование большого количества ядохимикатов. Большой прогресс фундаментальных исследований молекулярно-генетических основ иммунитета растений открывает новые возможности повышения устойчивости растений к патогенам за счет стимулирования и управления иммунной системой с помощью биологически активных веществ.

Способность растений противостоять болезни может выражаться или в форме иммунитета, то есть невосприимчивости организма к действию возбудителя болезней и продуктов их жизнедеятельности, или в виде, какого - то механизма устойчивости, который ослабляет развитие заболевания, снижает степень поражения растений той или иной болезнью.

В основе приобретенного иммунитета лежит экспрессия SAR - специфических генов. Можно заключить, что у растений существует сложная интегральная система защитных механизмов. Их знание позволяет мобилизовать защитные силы организма и строить систему защиты растений не столько на применении пестицидов, сколько в опоре на резервные возможности самого растения. Именно в этом состоит особенность современного этапа развития сельскохозяйственного производства

Существуют химические вещества, которые обладают способностью иммунизировать растения, это салициловая кислота, хлорникотинамид, которые являются естественными стимуляторами иммунной системы растений. В сельскохозяйственной практике применяются также два синтетических SAR-препарата - «Бион» и «Тиадинил». В состав обоих структур входит 1,2,3-тиадиазольный цикл. Применение SAR-активаторов повышает урожайности сельскохозяйственных культур.

Было показано, что тиadiaзолы обладают антимикробной, гербицидной, антитромбической, фунгицидной и другими видами биологической активности.

Отдельную область в органической химии занимают перегруппировки и трансформации гетероциклов, система 1,2,3-тиадиазола способна к таким превращениям и в результате были получены производные триазолов, фуранов, также представляющих большой интерес в качестве потенциально биологически активных соединений.

Таким образом, одно из наиболее перспективных направлений в развитии химии гетероциклических соединений представляет собой синтез и изучение химических свойств и биологической активности моно- и бициклических систем на основе 1,2,3-тиадиазолов.

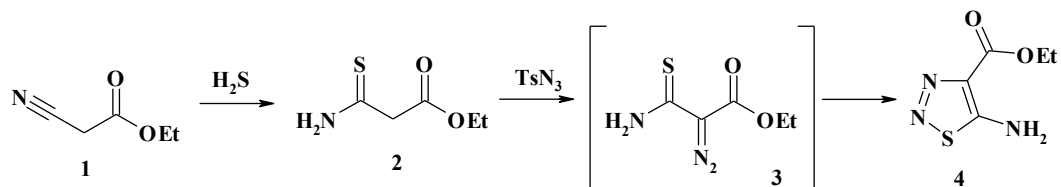
1,2,3-Тиadiaзольный цикл легко раскрывается с образованием высоко реакционноспособного α -дiazотиона. При наличии в положениях 4 или 5 цикла подходящих центров для атаки diaзо- или тионной групп возможна трансформация 1,2,3-тиадiazолов в новые гетероциклы, через промежуточные открыто-цепные формы – α -дiazотионы.

Целью работы являлась разработка методов синтеза 1,2,3-тиадiazолов, содержащих функциональные группы, способные вызвать перегруппировку в другой гетероцикл. Такими фрагментами являются азотсодержащие группы в 4 и 5 положении цикла. Изучение перегруппировок и трансформаций синтезированных 1,2,3-тиадiazолов. Синтез на основе метода перегруппировок и трансформаций широкого ряда производных 1,2,3-триазола.

1. Получение триазолотиадазиновых циклов

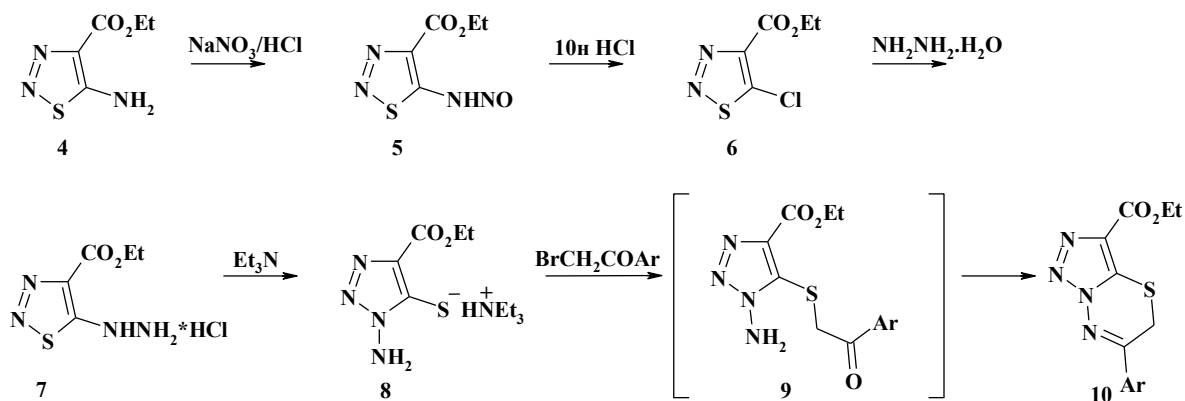
На первом этапе наших был проведен синтез центральной структуры – моноциклической системы тиадазольного цикла.

Исходным соединением для первого этапа исследований является 5-амино-123-тиадазол **4**, который используется и для получения как 5-гидразино-1,2,3-тиадазола.



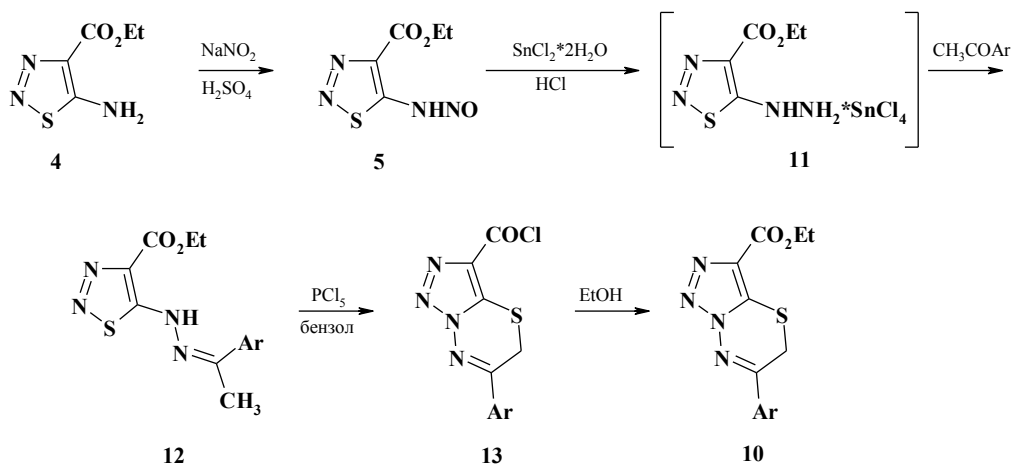
Аминотиадазол **4** получают из циануксусного эфира **1**. На первой стадии получают этиловый эфир тиамидамалоновой кислоты **2** в этилате натрия с сероводородом под давлением, далее проводят реакцию тиамида с тозиламидом в толуоле в присутствии основания Et_3N при охлаждении и перемешивании, первоначально образующийся диазотиаамид **3** циклизуется в тиадазол **4**.

В работах Лаббе и соавторов был описан метод синтеза этиловых эфиров 6-фенил-5H-[1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадазин-3-карбоновой кислоты реакцией 5-гидразино-1,2,3-тиадазола с α -бромацетофеноном в присутствии триэтиламина [1]. Ключевой стадией в данном методе является перегруппировка Димрота. Нами расширен ряд используемых бромацетофенонов. Нарботанный ряд соединений планируется проверить на фунгицидную и противовирусную активность.



Нами разработан план синтеза триазолотиадазинов **10** по другой методике, который включает восстановление N-нитрозоамино-1,2,3-тиадазола **2** двуххлористым оловом, получающийся при этом 5-гидразино-1,2,3-тиадазол образует водорастворимый комплекс с оловом (IV) **6**. Данный комплекс используется без выделения для получения межфазным способом гидразонов **12**. Ключевой стадией получения триазолотиадазинов **10** является трансформация тиадизолов **12** с участием четырех атомов боковой цепи. Была проведена реакция 1,2,3-тиадазолилгидразонов ацетофенонов с избытком PCl_5 , при этом

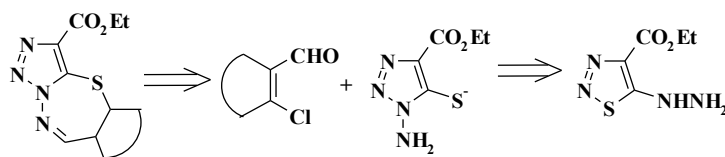
кроме вышеуказанной трансформации происходило превращение сложноэфирной группы под действием пентахлорида фосфора в хлорангидридную. Таким образом, соединения **13** были использованы для получения сложных эфиров путем кипячения его с различными спиртами, что увеличило ряд получаемых для испытаний биологической активности соединений [2].



При сравнении двух методов получения карбоксамидных производных 5H-[1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазина можно сделать следующий вывод. По методу трансформации 1,2,3-тиадиазолилгидразонов ацетофенонов с PCl_5 суммарный выход всех реакции, начиная с получения 5-амино-1,2,3-тиадиазола, равен 8,1%, а при получении карбоксамидных триазолотиадиазинов по методу Labbe суммарный выход равен 7,3%. Разница суммарных выходов не большая, однако в методе Labbe используются токсичные α -бромацетофеноны, что является существенным недостатком этого метода.

2. Получение триазолотиадиазепиновых циклов

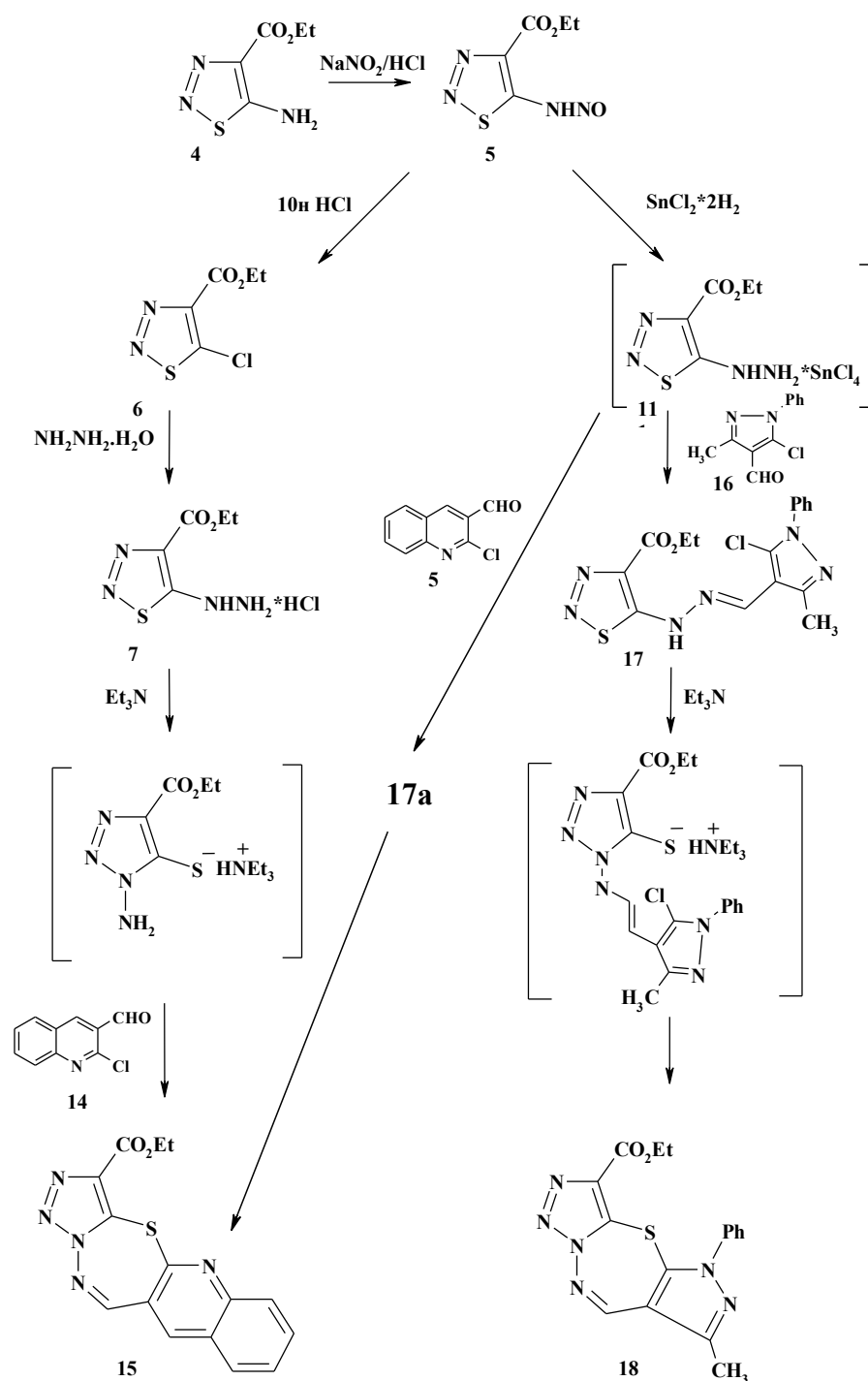
Были получены новые конденсированные [1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазепины с использованием перегруппировки производных 5-гидразино-1,2,3-тиадиазолов в 1-амино-5-меркапто-1,2,3-триазолы. В качестве конденсирующих агентов будут использованы соединения, содержащие в орто-положении атом хлора и альдегидную группу.



Конденсированные триазолотиадиазепиновые системы получены двумя способами.

Первый метод заключается в синтезе 5-гидразино-1,2,3-тиадиазола **7** реакцией 5-хлор-1,2,3-тиадиазола **6** с гидразингидратом. Затем под действием триэтиламина протекает перегруппировка гидразино-1,2,3-тиадиазола **7** в 1-амино-5-меркаптотриазол, который взаимодействует с 2-хлор-хинолин-3-карбальдегидом [3] давая конечный продукт **15**.

Второй подход заключается в перегруппировке 5-гидразино-1,2,3-тиадиазолов **17a,б** в присутствии триэтиламина. Соединение **17б** было получено нитрозированием 5-амино-1,2,3-тиадиазола **1**, восстановлением образующегося нитрозамина **5** до гидразина **11** двуххлористым оловом и конденсацией с 4-хлор-5-метил-1-фенил-3Н-пиразол-3-карбальдегидом **16** [3]. Следует отметить, что промежуточный 5-гидразино-1,2,3-тиадиазол **11** образует водорастворимый комплекс с оловом (IV), который используется без выделения для получения 5-гидразино-1,2,3-тиадиазолов **17a,б**.



В спектре ЯМР ^1H соединения **10** фиксировались сигналы протонов бензольного кольца в виде мультиплета в области 7.56-7.86 м.д., митинового протона тиадiazепинового цикла при 8.54, протонов метильной группы в области 2.39 м.д. и этоксикарбонильной группы (квартет при 4,28 и триплет 1,26 м.д.). В сравнении со спектром исходного гидразона **96** сигналы всех протонов сдвинуты и отсутствует сигнал протона аминогруппы при 11.78 м.д.

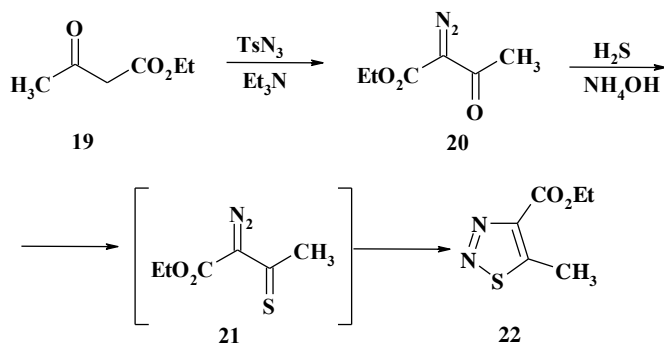
Этиловый эфир 4-тия-1,2,5,12,12а-пентааза-нафто-[2,3-f]азулен-карбоновой кислоты **15** был получен обоими способами, при этом второй метод представляется нам наиболее препаративно-удобным. Это связано с тем, что при замещении атома хлора в

этиловом эфире 5-хлор-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты **6** на гидразиногруппу возможны амидирование сложноэфирной группы, а также перегруппировка Димрота, поскольку она легко протекает в щелочной среде. В связи с этим существует проблема выделения чистого целевого гидразина **7**. Таким образом, гидрохлорид 5-гидразино-1,2,3-тиадиазол **7** является малодоступным реагентом, который получается с невысоким выходом до 20%. Суммарный выход на пять стадий начиная с 5-амино-1,2,3-тиадиазола **4** для данного метода равен 30-35%. При получении гидразина вторым способом возможно проведение реакций восстановления и конденсации без выделения промежуточного гидразина. Поэтому второй подход к получению конденсированных триазолотиадиазепинов, в котором выход конечного продукта достигает 50-60%, представляется наиболее удобным.

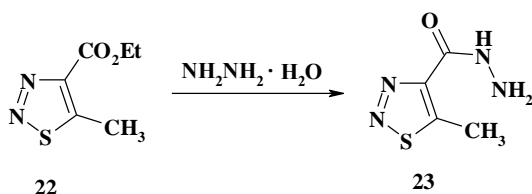
3. Получение ансамблей гетероциклов

3.1. Синтез 2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)-1,3,4-тиадиазолов

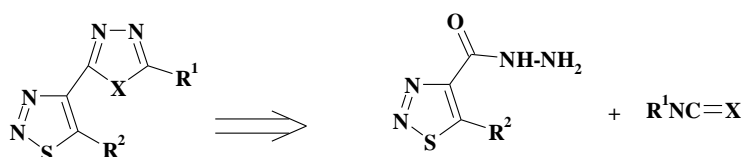
Вторым этапом исследований стало получение ансамблей гетероциклов на основе гидразидных производных 1,2,3-тиадиазола. Исходным реагентом является диазоацетоуксусный эфир **20**, который был получен при взаимодействии ацетоуксусного эфира **19** с тозилазидом в диэтиловом эфире в присутствии основания Et_3N при охлаждении и перемешивании. При взаимодействии с сероводородом образующийся диазотион **21** циклизуется в целевой тиадиазол **22**.



Сероводород для реакции с соединением **20** получают при взаимодействии сульфида натрия с ортофосфорной кислотой. При проведении реакции необходимо поддерживать основную среду, так как в присутствии кислот алифатическое диазосоединение **20** разлагается.



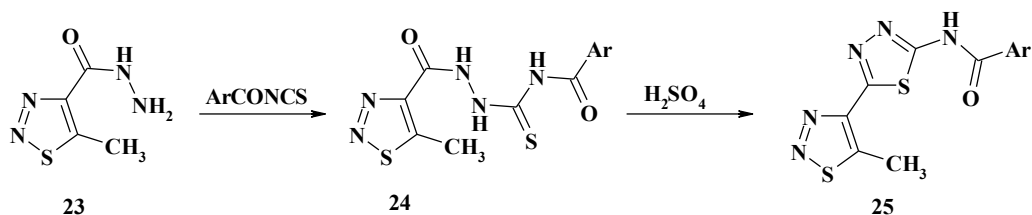
При добавлении к этиловому эфиру 5-метил-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты **22** водного гидразингидрата был получен гидразид 5-метил-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты **23**. Была изучена циклизация в ансамбли гетероциклов 2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)-1,3,4-тиа(окса)диазолы. Эти гетероциклы могут быть получены по следующей ретро-схеме исходя из соответствующих гидразидов 1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты и изо(тио)цианатов:



Таким образом, перед нами стоит задача синтеза гидразидов 1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты, содержащих метильную, amino- или алкоксигруппу в положении 5-тиадиазольного цикла.

3.2. Синтез 2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)-1,3,4-оксадиазолов

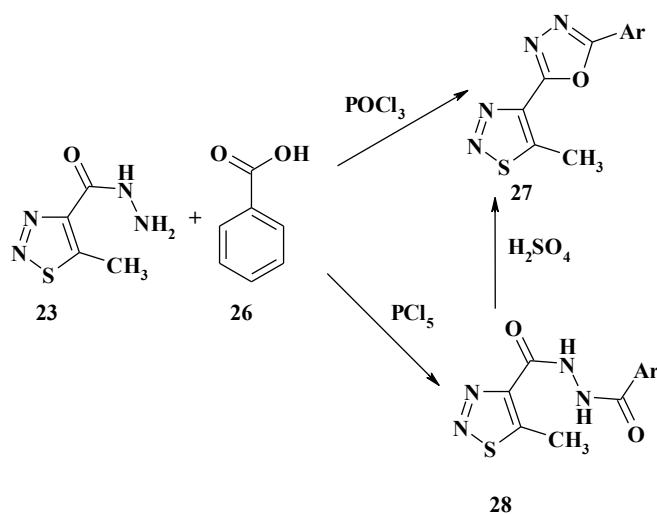
Для синтеза производных 2-(5-метил-1,2,3-тиадиазол)-5-N-бензамидо-1,3,4-тиадиазолов **25** предложена следующая цепочка реакций:



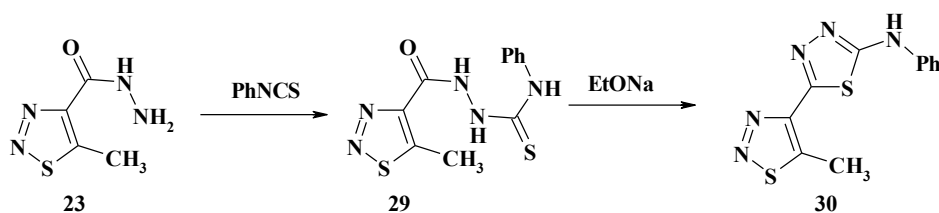
Предполагается использовать реакцию конденсации гидразидов **23** с изоцианатами фенолкарбоновых кислот. Полученные соединения в кислой среде подвергаются гидратации с образованием 1,3,4-тиадиазольного цикла.

Интересное превращение получается при реакции гидразидов **23** с ароматическими карбоновыми кислотами, происходит образование ансамблей 1,2,3-тиадиазола и 1,3,4-оксадиазолов **27**. Для получения ансамблей были использованы два метода синтеза: одностадийный с различными карбоновыми кислотами **26** в присутствии POCl_3 и двустадийный с выделением ацилированного **28** и дальнейшей его циклизацией в кислой среде в оксадиазольный цикл.

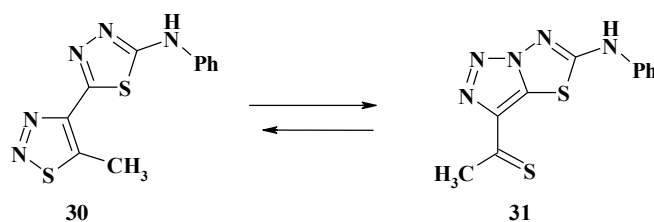
Синтез производных 2-(5-метил-1,2,3-тиадиазол)-5-замещенных-1,3,4-оксадиазолов осуществляли двумя способами:



Была изучена реакция получения 1,3,4-тиадиазольного цикла по гидразидной группе в положении 4 1,2,3-тиадиазольного цикла с производными фенилтиоизоцианатами.



Соединению **29** получали при взаимодействии фенилтиоизоцианата с гидразидом **23**. Реакция проводится в толуоле при кипячении и активном перемешивании в течение часа. При кипячении в водной щелочи возможна циклизация соединения **30** с образованием 5-аминофенил-1,3,4-тиазольного цикла. Таким образом, нами предложен метод получения ансамблей 2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)-1,3,4-тиадиазола.

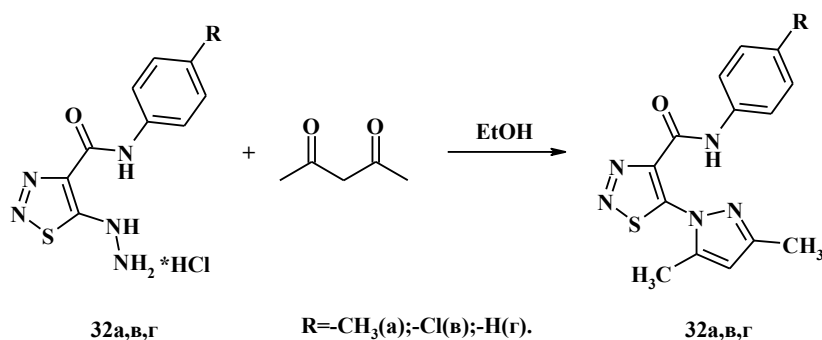


Для этого соединения возможна перегруппировка в конденсированный цикл 1-[5-(фениламино)[1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазол-3-ил]этантione **31**, однако для доказательства этого факта требуется дополнительное исследование.

3.3. Синтез 5-пиразол-1-ил-1,2,3-тиадиазолов

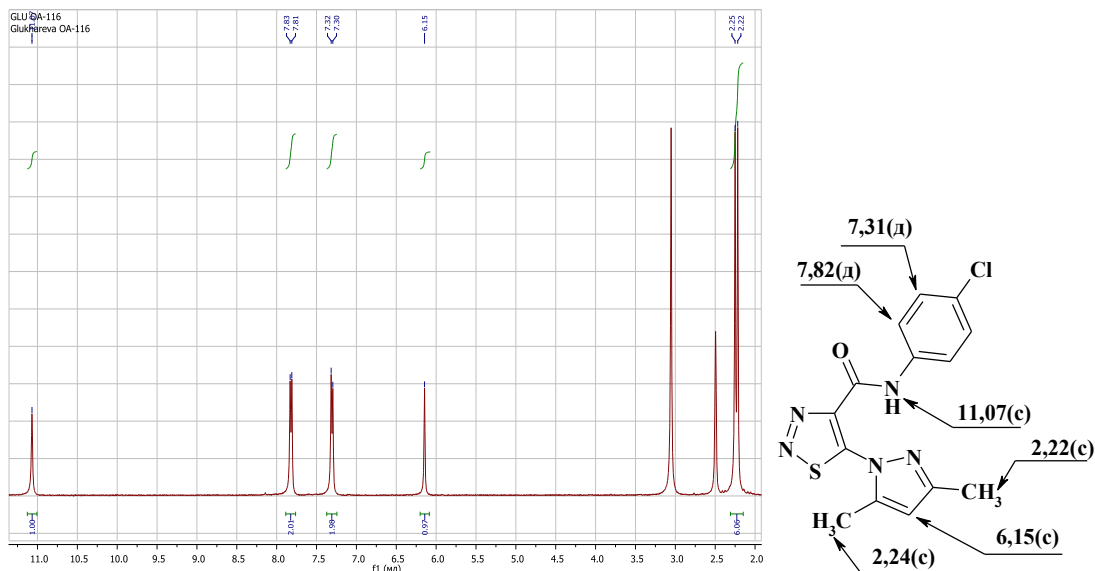
Поскольку гидразинопроизводные являются удобными объектами для получения пиразолов, а в ряду 1,2,3-тиадиазолилгидразинов данные реакции ранее не были описаны, следующим этапом нашего исследования был синтез 5-пиразол-1-ил-1,2,3-тиадиазолов.

Нами была проведена реакция циклоконденсации амидов 5-гидразино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты **33 а,в,г** с ацетоном. В результате реакции после 12-ти часового кипячения в этаноле были выделены ансамбли **33 а,в,г**.

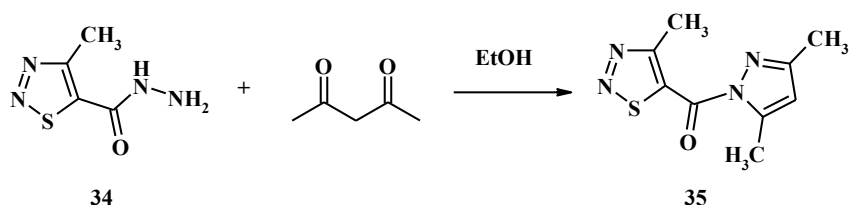


В спектре ПМР продукта **33в** присутствовали сигналы протона пиразольного цикла в виде синглета при 6,15 м.д, двух метильных групп, (два синглета при 2,22 и 2,24 м.д.), наблюдаются сигналы протонов ароматического кольца (дублеты при 7,82 и 7,31 м.д.), NH-амидной группы в области 11,07 м.д. в виде синглета.

Спектр ЯМР ^1H соединения **32в** (δ, м.д.)

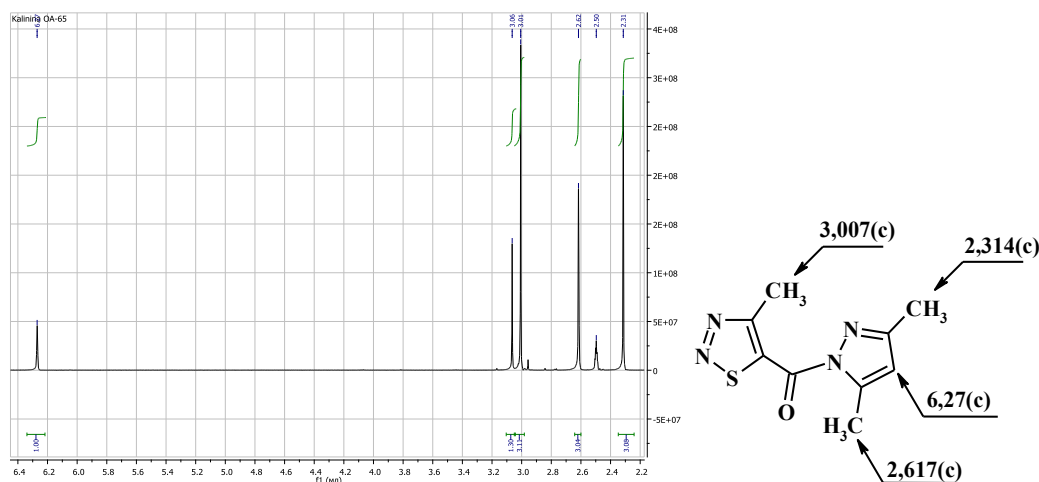


Реакция с diketонами была изучена нами также для гидрида 4-метил-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты **34**.

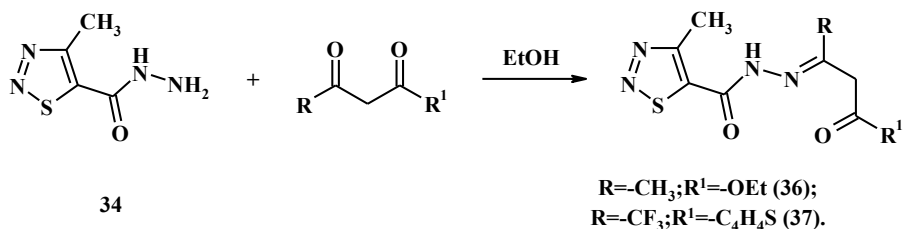


В результате реакции **34** с ацетилацетоном нами был получен (3,5-диметил-пиразол-1-ил)-(4-метил-[1,2,3] тиадiazол-5-ил)метанон **35**. В спектре ЯМР ^1H соединения **35** наблюдался сигнал метильной группы в положении 4 тиадизольного цикла в виде синглета в области 3,01 м.д, а также регистрировались сигналы метильных групп пиразольного цикла в виде синглетов при 2,62 и при 2,3 м.д. Так же на спектре присутствовал сигнал атома протона в 4 положении пиразольного цикла в виде синглета при 6,27 м.д.

Спектр ЯМР ^1H соединения **35** (δ , м.д.)



Также была проведена реакция конденсации гидразида 4-метил-1,2,3-тиадiazола-5-карбоновой кислоты **34** с ацетоуксусным эфиром и с 4,4,4-трифтор-1-тиофен-2-ил-бутан-1,3-дионом.



В обоих случаях кипячение в этаноле не приводило к циклизации в пиразольный цикл, были выделены продукты **36** и **37**. Возможно для циклизации требуется подобрать иные условия проведения реакции.

4 Синтез и исследование цис-транс изомерии 5-(4-метоксибензоил)-6-(4-метоксифенил)-6,7-дигидро-5Н-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина

Известно, что при взаимодействии 5-гидразино-1,2,3-тиадиазолов с α -бромацетофенонами в присутствии оснований образуются 5Н-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазины[4]. Ранее нами были получены данные гетероциклические системы трансформацией 1,2,3-тиадиазолилгидразонов ацетофенонов под действием пентахлорида фосфора или хлористого тионила[5,6].

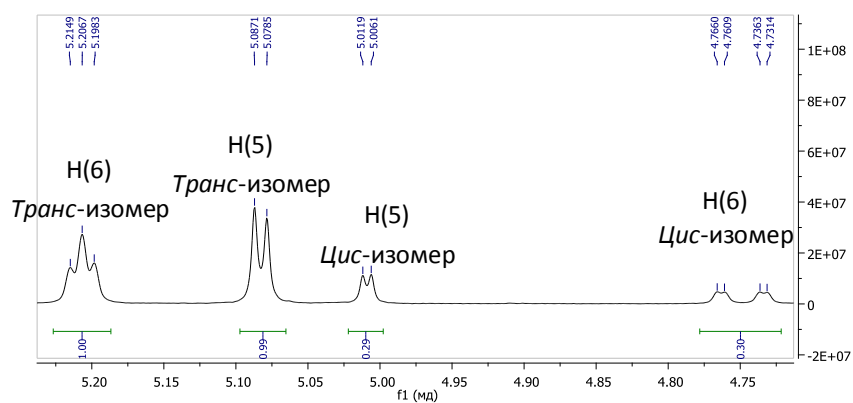
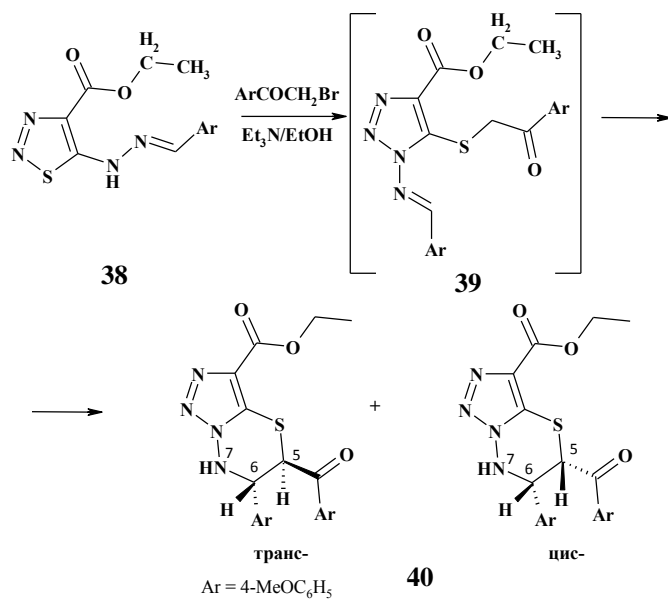
В продолжении наших исследований по изучению перегруппировок и трансформаций производных 5-гидразино-1,2,3-тиадиазолов нами была проведена реакция 1,2,3-тиадиазолилгидразона 4-метокси-бензальдегида с α -бром-4-метоксиацетофеноном в присутствии триэтиламина при нагревании в этаноле. В результате реакции мы ожидали получить 3-меркапто-1,2,3-триазол **39** [7], продукт перегруппировки Димрота и реакции алкилирования α -бромацетофеноном исходного тиадиазола **38**, либо 5Н-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин **40**, образующийся в результате последующей внутримолекулярной циклоконденсации соединения **39**[8].

Таблица 1.

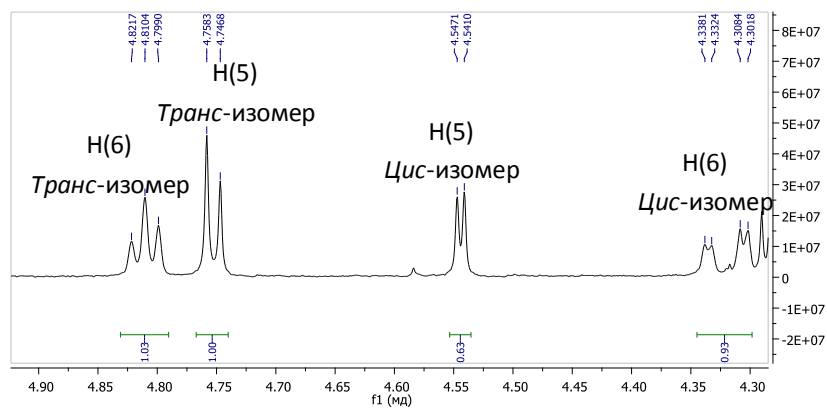
Соотношение изомеров, в спектрах ЯМР ^1H , снятых в разных растворителях при разных температурах

Раств-ль	Температура, °С	Отн. полярность, растворителя, E_T	Отн. кол-во, <i>цис</i> -изомера	Отн. кол-во, <i>транс</i> -изомера
C_6D_6	25	0,111	1	1.6
CDCl_3	25	0,259	1	3.3
CDCl_3	50	0,259	1	3.3
CD_3COCD_3	25	0,355	1	2.9
DMSO-D_6	27	0,444	1	3.8
DMSO-D_6	50	0,444	1	3.7
DMSO-D_6	90	0,444	1	3.8

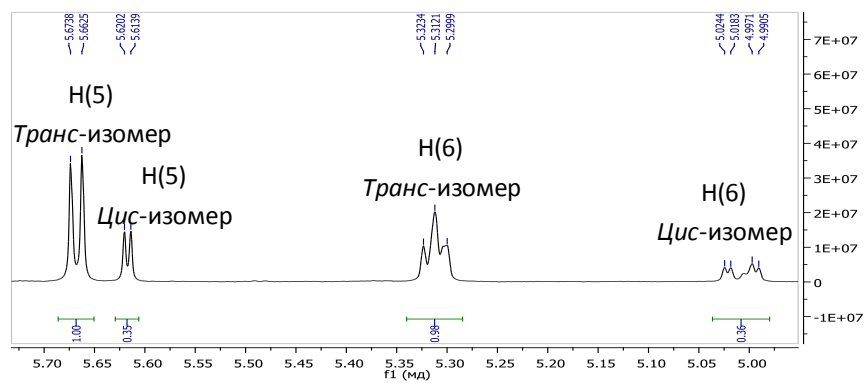
При анализе спектральных данных было установлено, что в данных условиях реакции образуется [1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин **40**. В спектрах ЯМР ^1H , снятых в разных растворителях (C_6D_6 , CDCl_3 , CD_3COCD_3 , DMSO-D_6), наблюдались два набора сигналов, соответствующие *транс*- и *цис*-стереоизомерам. Во всех растворителях преобладал *транс*-стереоизомер (табл. 1). При этом в более полярных растворителях его относительное количество увеличивалось. Было также показано, что температура практически не влияет на соотношение изомеров.



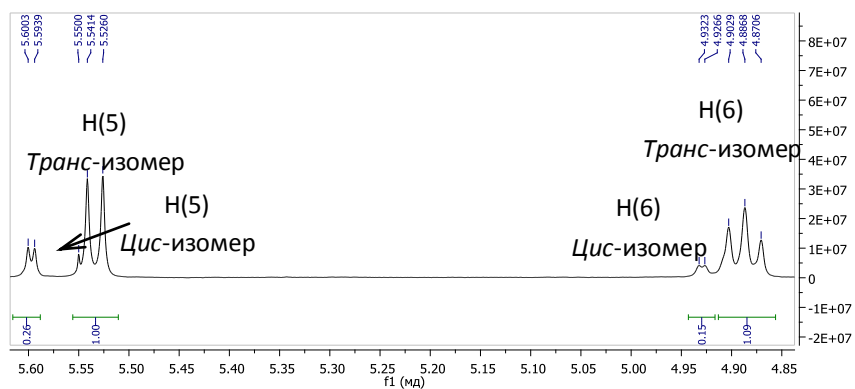
(a)



(b)



(в)



(г)

Рис. 1. Спектры ЯМР ^1H соединения **40**, снятые в различных растворителях и при различных температурах: а - CDCl_3 при 50°C ; б - C_6D_6 ; в - CD_3COCD_3 ; г - DMSO-D_6 при 28°C .

Следует отметить, что при попытке провести данную реакцию в сухом ацетонитриле в присутствии K_2CO_3 была получена трудноразделимая смесь продуктов.

Заключение

В результате работы над проектом мы получить следующие научные результаты:

- разработали методы получения исходных 1,2,3-тиадиазолов и –триазолов;
- разработали методы синтеза гетероциклических соединений на основе новых, неизвестных ранее, перегруппировок в ряду 1,2,3-тиадиазолов, содержащих азотсодержащие группы (гидразино-, гидразидо- и гидразоногруппы);
- получили ряд новых шести и семичленных конденсированных соединений;
- получили новые ансамбли гетероциклов на основе 1,2,3-тиадиазолов.

Список литературы

1. G. L'abbe, W. Dehaen, L. Bastin. Influence of benzo-bridging on the stability of 6a4-thia-1,2,5,6-tetraazapentalenic systems//J. Heterocycl. Chem. - 1992. - Vol. 29. - P. 461-465.
2. T. A. Kalinina; P. E. Prokhorova; T. V. Glukhareva; Yu. Yu. Morzherin. Russian Chemical Bulletin, 2011, vol.60, #5 p.981 – 984.
3. Kalita P.K. et al. // Tetrahedron Letters. 2006. V.47. P. 7779-7782
4. L'abbe. G., Vanderstede, E. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **1989**. Vol. 26. P. 1811-1814.
5. Калинина Т.А., Прохорова П.Е., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю. // *Известия Академии наук. Серия химическая*. **2011**. № 5. С. 957-960.
6. Morzherin Yu.Yu., Glukhareva T.V., Slepukhina I.N., Mokrushin V.S., Tkachev A.V., Bakulev V.A. // *Mendeleev communications*. **2000**. Vol. 10. С. 19-20.
7. Моржерин Ю.Ю., Глухарева Т.В., Бакулев В.А. // *Химия гетероциклических соединений*. **2003**. № 6. С. 803-832. (Engl. Transl.), **2003**. Vol. 39. P. 679-706).
8. Al-Etaibi A., John E., Ibrahim M.R., Al-Awadi N.A., Ibrahim Y.A. // *Tetrahedron*. **2011**. Vol. 67. P. 6259-6274.